

# 論文内容要旨

## 論文題目

The long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction.

(ロングペントラキシン PTX3 は圧負荷による左室機能低下を増悪させる)

責任分野：器官病態統御学講座 循環・呼吸・腎臓内科学分野

氏 名： 鈴木 聡

## 【内容要旨】

【背景】心肥大は心血管疾患や心不全発症の独立した危険因子であり、炎症性サイトカインは心肥大を更に促進させる。炎症マーカーとして臨床的に最も広く用いられているC-反応性蛋白(CRP)はほぼ肝細胞でのみ産生されるが、CRP と同じペントラキシンスーパーファミリーに属しその分子構造が長いペントラキシン 3 (PTX3)は、マクロファージ(MPh)などの免疫系の細胞をはじめ血管平滑筋細胞(VSMC)、血管内皮細胞(EC)と多様な細胞から短時間のうちに産生される。

以前我々は心不全患者において PTX3 の血中濃度が上昇していることを報告したが、これまで PTX3 が心肥大に及ぼす影響を示した報告はない。

【目的】PTX3 が圧負荷に対する心肥大と心不全への進行にどのように関与するのかを検討する。

【方法】 $\alpha$ -ミオシン重鎖プロモーターを用いて心臓特異的に PTX3 を過剰発現させたトランスジェニックマウス(PTX3-TG)を作製し、また PTX3 のノックアウトマウス(PTX-KO)を他施設より頂き、それぞれの野生型マウス(T-WT と K-WT)と共に第 10-12 週齢のマウスに心臓への圧負荷として大動脈縮窄術(TAC 手術)を施行した。手術後 2,4 週間後に心・肺重量の計測や心臓超音波検査、心臓カテーテル検査などでの心機能の解析を行い、また心肥大や線維化の分子生物学的な解析をウエスタンブロットや real-time PCR 法を用いて行った。

【結果】両系統のマウスともに定常状態においてそれぞれの野生型マウスと心機能や体重、生存率に差はなかった。TAC 手術後の心肥大に関与する MAP キナーゼのうち、ERK の活性化が PTX3-TG マウスで T-WT マウスに比べ亢進し、PTX3-KO マウスで K-WT マウスに比べ抑制されていた。Mac-3 陽性 MPh の心臓組織内への浸潤は PTX3-KO マウスで K-WT マウスに比べ有意に減少していた。

TAC 手術後の心重量の増加および線維化や心不全の増悪、心機能の低下は両系統のマウス共に PTX3 によって促進される結果となった。TAC 手術後の心肥大および線維化を示す胎児型遺伝子の発現は、PTX3 により亢進していた。

【考察】本研究では圧負荷後に PTX3 の存在が MPh の浸潤を増加させており、そこから産生される各種サイトカインが心肥大やリモデリングの増悪、心不全への進行を加速していたと考えられる。

CRP は VSMC や EC に作用して細胞内シグナルの ERK を活性化させることで血管新生、血栓形成の促進に働くとされている。本研究では心筋における作用であるが、PTX3 においても ERK の活性化が心肥大の進行に関わることが示された。

本研究では二つの異なった系統のマウスを用いているが、それぞれが PTX3 の圧負荷による心肥大増強、および心機能の増悪を示していた。急性反応性蛋白の PTX3 に圧負荷に対してこのような証明は、今後の心不全治療の一助と成り得ると考えられる。

平成 21 年 / 月 27 日

山形大学大学院医学系研究科長 殿

## 学 位 論 文 審 査 結 果 報 告 書

申請者氏名： 鈴木 聡

論文題目： The long pentraxin PTX3 exacerbates pressure overload-induced left ventricular dysfunction

審査委員：主審査委員 浅尾 裕信



副審査委員 本郷 誠治



副審査委員 細矢 貴亮



審査終了日：平成 21 年 1 月 23 日

### 【 論 文 審 査 結 果 要 旨 】

ペントラキシンファミリー分子、PTX3は炎症反応に伴って、主にマクロファージなどの免疫系細胞や血管平滑筋細胞、血管内皮細胞などから産生される急性反応性蛋白である。鈴木聡君はこのPTX3血中濃度が心不全患者で上昇していることを既に報告している。心肥大は心血管系疾患や心不全発症の独立した危険因子であり、その病態を解明することは臨床的に大変重要である。特に、心肥大やその後の心不全への進行に重要な役割を担うと考えられる心臓における炎症反応の解析は、現在注目される研究テーマである。

本研究では、圧負荷に対する心肥大から心不全への進行に、PTX3がどのように関与するのかを解析するために、心臓特異的にPTX3を過剰発現させた遺伝子導入マウス（PTX3-TG）を作製した。また、PTX3の遺伝子欠損マウス（PTX3-KO）も合わせて用い、野生型マウスと比較検討しながら研究を進めた。これらのマウスに大動脈縮窄術（TAC手術）を施行し、心臓に圧負荷をかけ、各種生化学的・分子生物学的解析、組織学的解析、生理学的解析を行い以下の結果を得た。

- 1) 10-12週齢のPTX3-TG、PTX3-KOともに、体重、生存率や心臓超音波検査、心臓カテーテル検査による心機能について野生型と有意差はなかった。
- 2) 野生型マウスでは、TAC手術1日後から心臓のPTX3発現が上昇することを確認した。術後5日目の心臓組織におけるERKの活性化を検討した結果、野生型マウスに比べPTX3-TGでは亢進し、PTX3-KOでは減弱していることが判明した。また、この時の心臓組織内へのマクロファージの浸潤は、野生型に比べPTX3-KOで有意に減少していた。
- 3) TAC手術後の心肥大に伴う心重量の増加や線維化、心不全の増悪および心機能の低下は野生型に比べPTX3-TGで亢進し、PTX3-KOで軽減していた。また、心肥大や線維化に関与すると考えられるβミオシン重鎖や心房性ナトリウム利尿因子、I型コラーゲンなどの遺伝子もPTX3-TGでは活性化し、PTX3-KOでは抑制されていた。

以上の結果から、PTX3はTAC手術による心臓への圧負荷による心肥大、心不全への進行に対して増悪因子として機能していることが明らかとなった。その過程でPTX3はERKの活性化を含む各種炎症反応に関与することが示唆され、今後の心不全治療の研究に役立つものと期待される。

関連する事項についての質疑応答も極めて的確であり、学位審査委員会は本研究が博士（医学）の授与に値するものであると判定した。

(1, 200字以内)